

**New testosterone-5-alpha-reductase inhibitors - useful for preventing/treating alopecia, acne, prostatic hypertrophy, prostate carcinoma(s) and cosmetics**

**Patent Number : JP10310532**

*International patents classification : A61K-035/78*

**• Abstract :**

JP10310532 A Testosterone-5- alpha -reductase inhibitors are new. They comprise crude extracts from: (A) Mucuna birdwoodia Tucher stem; (B) unmatured fruits of Evodia rutaecarpa Benth. bodinier Huang, E. rutaecarpa Benth. officinalis; (C) fruits of Schisandra chinensis Baillon; (D) seeds of Psoralea corylifolia L.; and/or (E) Paenia suffruticosa Andrews and are useful in cosmetics and medicines.

USE - The inhibitors are useful in the prevention and treatment of alopecia, acne, prostatic hypertrophy and carcinoma of the prostate. The extract is used in preparations, especially external preparations e.g. cosmetics. (Dwg.0/0)

**• Publication data :**

Patent Family : JP10310532 A 19981124 DW1999-06 A61K-

035/78 Jpn 4p \* AP: 1997JP-0119133 19970509

Priority n° : 1997JP-0119133 19970509

Covered countries : 1

Publications count : 1

**• Patente & Inventor(s) :**

Patent assignee : (DAUC ) DAIICHI PHARM CO LTD

**• Accession codes :**

Accession N° : 1999-064806 [06]

Sec. Acc. n° CPI : C1999-019588

**• Derwent codes :**

Manual code : CPI: B04-A08C2 B04-A10

B14-H01 B14-N07A B14-N17D B14-R02

D08-B03 D08-B09A

Derwent Classes : B04 D21

**• Update codes :**

Basic update code : 1999-06

**REST AVAILABLE COPY**

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-310532

(43)公開日 平成10年(1998)11月24日

(51) Int.Cl.<sup>®</sup>  
A 6 1 K 35/78

識別記号  
ACV  
ADA  
ADU

F I  
A 6 1 K 35/78

ACVC  
ADA J  
ADUK

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 4 頁)

(21)出願番号

特願平9-119133

(22)出願日

平成9年(1997)5月9日

(71)出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72)発明者 久保 道▲徳▼

大阪府堺市晴美台2丁21番8号

(72)発明者 松田 秀秋

大阪府羽曳野市はびきの4丁目14番23号

(72)発明者 浅沼 祐介

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(54)【発明の名称】 テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤

(57)【要約】

【課題】 新たなテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤を提供する。テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤は、脱毛、ニキビ、前立腺肥大症、前立腺癌等の予防および/または治療剤として有用である。

【解決手段】 鴉血藤、吳茱萸、五味子、補骨脂および牡丹皮からなる群より選ばれる1種または2種以上の生薬類を含有するテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 鶏血藤、吳茱萸、五味子、補骨脂および牡丹皮からなる群より選ばれる1種または2種以上の生薬類を含有するテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤。

【請求項2】 鶏血藤、吳茱萸、五味子、補骨脂および牡丹皮からなる群より選ばれる1種または2種以上の生薬類を含有し、テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用を示す化粧品または医薬品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤に関するものであり、テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤は、脱毛症、ニキビ（尋常性ざ瘡）、前立腺肥大症、前立腺癌等の予防および／または治療に有用なものである。

## 【0002】

【従来の技術】男性ホルモンの1種であるテストステロンは、還元酵素であるテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼにより還元され、ジヒドロテストステロンとなる。この生成されたジヒドロテストステロンは蓄積し、毛根を萎縮させ、脱毛を誘発する原因となることが知られている。

【0003】したがって、ジヒドロテストステロンの生成を抑制または阻害することにより、脱毛を予防および／または治療できると考えられている。

【0004】また、ジヒドロテストステロンの生成が高まると、皮脂分泌能が亢進し、ニキビ（尋常性ざ瘡）が発症することも知られており、ジヒドロテストステロンの生成を抑制または阻害することで、ニキビを予防および／または治療できると考えられている。

【0005】さらには、ジヒドロテストステロンの生成が高まることで、前立腺肥大症、前立腺癌が発症することも知られており、ジヒドロテストステロンの生成を抑制または阻害することで、前立腺肥大症、前立腺癌を予防および／または治療することができると考えられている。

【0006】これらの考え方とともに、現在種々のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤が開発されてきている。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】新たなテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤を提供する。さらには、テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用に基づき、脱毛、ニキビ、前立腺肥大症、前立腺癌等の予防および／または治療剤としての医薬品または化粧品を提供する。

## 【0008】

【発明を解決するための手段】本発明者らは、テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用を有する生薬を新

たに見いだした。

【0009】すなわち、本発明は、鶏血藤、吳茱萸、五味子、補骨脂および牡丹皮からなる群より選ばれる1種または2種以上の生薬類を含有するテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤、および鶏血藤、吳茱萸、五味子、補骨脂および牡丹皮からなる群より選ばれる1種または2種以上の生薬類を含有し、テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用を示す化粧品または医薬品に関する。

## 【0010】

【発明の実施の形態】以下に、本発明に関する生薬である鶏血藤、吳茱萸、五味子、補骨脂および牡丹皮について説明する。

【0011】鶏血藤（ケイケットウ）の基原は、マメ科（Leguminosae）の植物であるMucuna birdwoodia TUTCHERの茎である。

【0012】吳茱萸（ゴシュユ）の基原は、ミカン科（Rutaceae）の植物であるEvodia rutaecarpa Benth. var. bodinieri Huang、E. rutaecarpa Benth. var. officinalis、E. rutaecarpaの未成熟の果実である。

【0013】五味子（ゴミシ）の基原は、モクレン科（Schisandraceae）の植物であるチョウセンゴミシ（Schisandra chinensis BAILLON）の果実である。

【0014】補骨脂（ホコツシ）の基原は、マメ科（Leguminosae）の植物であるオランダビュ（Psoralea corylifolia L.）の成熟種子である。

【0015】牡丹皮（ボタンピ）の基原は、ボタン科（Paeoniaceae）の植物であるPaeonia suffruticosa AND REWS (P. moutan SIMSともいう。) の根皮である。

【0016】これら5種の生薬が種々様々な作用を有することは知られているが、テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用を有することは知られていない。

【0017】本発明において、生薬類とは、①動植物そのもの、動植物の一部、またはそれらの分泌物等の「生薬」および、②それら「生薬の抽出物」を意味する。本発明における生薬類とは、1種または2種以上の生薬、1種または2種以上の生薬の抽出物、もしくは1種または2種以上の生薬と1種または2種以上の生薬の抽出物との混合物を意味する。

【0018】生薬類の形態は、必要に応じて自由に調節することができ、動植物そのものまたはその一部については、小片、小塊に切断もしくは破碎することができる。あるいは粉末に粉碎することもできる。また、動植物の分泌物および生薬の抽出物については、そのまま、または濃縮して粘稠な液にすることもでき、さらに乾燥して固体にして用いることができる。

【0019】ここで、生薬の粉末を通例「生薬末」といい、例えば、「鶏血藤」の粉末は「鶏血藤末」という。生薬の抽出物とは、生薬に適当な浸出剤を加えて浸出し

た液、あるいは浸出液を濃縮した液をいい、具体的には「エキス」および「チンキ」等を挙げることができ、例えば、「吳茱萸」の抽出物としては「吳茱萸エキス」および「吳茱萸チンキ」等を挙げができる。浸出液としては、メタノール、エタノールおよびn-ブタノール等の低級1価アルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールおよびグリセリン等の低級多価アルコール、ジエチルエーテル等のエーテル類、アセトンおよびエチルメチルケトン等のケトン類、酢酸エチル等のエステル類、ジクロロメタンおよびクロロホルム等のハログノアルカン類、ベンゼンおよびトルエン等芳香族炭化水素等を挙げができる。これらはそれぞれ単独で用いてもよいし、混合して用いてもよい。

【0020】また、特に「エキス」を乾燥したものを通して「乾燥エキス」といい、例えば「ゴミシ」の乾燥エキスを「五味子乾燥エキス」という。

【0021】一般に生薬類は基原が同一であれば、いずれの形態であっても同様の効果を得ることができる。

【0022】本発明のテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤は、経口または非経口的に投与することができるが、脱毛、ニキビ等の予防および/または治療等に用いる場合には、非経口的に投与することが好ましい。製剤としては外用剤が好ましく、具体的な製剤例としては、エキス剤、硬膏剤、酒精剤、懸濁剤、チンキ剤、軟膏剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤およびエアゾール剤等を挙げができる。これら製剤はそのまま医薬品として供することができる。また、シャンプー、リンス、コンディショナー、ヘアトニック、ヘアクリーム、ヘアリキッド等の化粧品に、本発明にかかる5種の生薬類の1種または2種以上を組み合わせて配合してもよい。

【0023】製剤化は、公知の製剤技術により行うことができ、製剤中には適当な製剤添加物を加えることができる。製剤添加物の具体例としては、賦形剤、懸濁化剤、乳化剤、保存剤および香料等を挙げができる。

【0024】製剤中における生薬類の配合量は、適宜、使用目的、性別、症状等を考慮して検討すればよいが、原生薬に換算して0.001~30重量%の範囲内が好ましい。また、0.01~10重量%の範囲内がさらに好ましい。

【0025】以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにのみ限定されるべきものではない。

【0026】

【実施例】

実施例1. テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用(1)

1. 試験液の調製

各種生薬（鷄血藤、吳茱萸、五味子、補骨脂および牡丹皮）20gを50%エタノール溶液で24時間室温にて抽出し、ろ液を全量100mlに調製した。

#### 【0027】2. 酵素液(S-9)の調製

24時間絶食した、5週齢のS1c:SD系雄性ラットの肝臓を氷冷したクレープスーリンガー液で灌流した。これに5倍量の氷冷したトリス-塩酸緩衝液(10mM, pH7.2)を加え、ホモジナイズし、900×gで10分間遠心分離した。この上清を5000×gで10分間遠心分離し、さらに上清を酵素液(S-9)とし、-80°Cで凍結保存した。

#### 【0028】3. テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用

トリス-塩酸緩衝液(10mM, pH7.2) 1.0ml、テストステロン(500μg/ml) 0.3ml、試験液0.2mlおよび酵素液1.0mlを混和し、NADPH(0.77mg/ml) 0.5mlを加え、37°Cで30分間インキュベートした。ジクロロメタン5mlを加えて反応を停止させ、内部標準物質(0.1mg/ml p-ヒドロキシ安息香酸n-ヘキシルエステル) 0.5mlを加え、10分間振とうし、3000rpmで10分間遠心分離した。上層を除去した後、ジクロロメタン層を留去し、これにメタノール5mlを加えて高速液体クロマトグラフィー(HPLC)用サンプルとした。HPLC測定は、内部標準物質法を用いて行い、阻害率(%)を次式から求めた。

【0029】阻害率(%) = (試験液を加えたときのテストステロン量-コントロール30分のテストステロン量)/(コントロール0分のテストステロン量-コントロール30分のテストステロン量) × 100

【0030】・コントロール0分のテストステロン量：トリス-塩酸緩衝液、テストステロン、試験液および酵素液を混和した後に、NADPHを加える前に、ジクロロメタンを加えて反応を起こさせないようにした時のテストステロン量

・コントロール30分のテストステロン量：試験液の代わりに、50%エタノール溶液を用いて、反応を行った時のテストステロン量

#### 【0031】4. 実験結果

結果を表1に示す。表1から明らかのように、各種生薬のエキスはテストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害活性を示した。

#### 【0032】

【表1】

試験液	阻害率(%)
鷄血藤	58.7
吳茱萸	30.4
五味子	85.9
補骨脂	67.1
牡丹皮	52.7

【0033】実施例2. テストステロン-5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害作用(2)

6週齢のC57BLマウスの背部を剪毛し、翌日から0.05%テストステロン溶液(50%エタノール溶液に溶解したもの)及び実施例1.で調製した各試験液を70μlずつ剪毛部に1日1回、テストステロンを塗布した30分後に各検体を塗布する方法で行った。6段階の毛再生スコアーを以下のように設定し、経日的な肉眼での観察に毛再生スコアーを求め、育毛評価とした。コントロールとして、50%エタノール溶液を塗布した群と0.05%テストステロン溶液を塗布した後に、50%エタノール溶液を塗布した群を用いた。

## 【0034】毛再生スコアー

- 0：毛再生なし。
- 1：剪毛前と比較して20%毛再生。
- 2：剪毛前と比較して40%毛再生。
- 3：剪毛前と比較して60%毛再生。
- 4：剪毛前と比較して80%毛再生。
- 5：剪毛前と同じく毛再生。

【0035】結果を表2に示す。なお表中の値は、マウス10匹の平均スコアーを表わしている。

## 【0036】

## 【表2】

試験液	14日目	18日目	21日目	25日目
50%エタノール溶液	1.1	2.3	3.3	3.6
50%エタノール溶液+テストステロン	0.1	0.6	1.1	1.1
雞血藤 +テストステロン	0.0	0.6	0.9	1.6
五味子 +テストステロン	0.1	1.1	1.6	1.7
桔梗骨脂 +テストステロン	0.4	1.0	1.7	1.7
牡丹皮 +テストステロン	0.5	1.8	2.4	2.5

【0037】表2から明らかなように、各種生薬のエキスはテストステロン-5α-レダクターゼ阻害活性を示した。また、各試験液を塗布したマウスの背部には、何ら異常は見られず、安全性の高いものであることが判明した。

## 【0038】

【発明の効果】本発明にかかる生薬類は、優れたテストステロン-5α-レダクターゼ阻害活性を示した。したがって、これらの生薬類を含有するテストステロン-5α-レダクターゼ阻害剤は、脱毛症、ニキビ(尋常性ざ瘡)、前立腺肥大症、前立腺癌等の予防および/または治療に有用なものである。